増殖性炎症組織におけるムコ多糖および糖タンパクの経日的変化とこれら
ヘキソサミン含有物質に対する抗炎症薬の作用¹⁾

知久 滋, 岡田政志, 森 陽
東京薬科大学²⁾

Changes in Glycosaminoglycans and Glycoproteins during Development of Pro-
liferative Inflamed Tissue and Effect of Anti-inflammatory Drugs on
the Metabolism of these Hexosamine-containing Substances¹⁾

SHIGERU CHIKU, MASASHI OKADA, and YO MORI
Tokyo College of Pharmacy²⁾

(Received January 30, 1974)

Hexosamine-containing substances, acidic glycosaminoglycans and glycoproteins, extracted from carrageenin granuloma obtained from the rat 4, 6, 8, 10, and 16 days after the injection of carrageenin solution, were studied. Considerable changes were observed in both fractions; during the evolution of granulomatous tissue from 4th to 6th day of hexosamine and uronic acid content in glycosaminoglycans reached a peak and then decreased gradually, whereas glycoproteins gradually increased from 6th to 16th day.

The effect of anti-inflammatory drugs on the carrageenin granuloma was tested for their inhibitory action on the content of hexosamine-containing substances by means of their daily local injection into pre-formed granuloma pouch during 6th to 9th day. A steroidal drug, betamethasone, reduced the content of both hexosamine-containing substances, while non-steroidal drugs, phenylbutazone and D-penicillamine, did not reduce the content significantly. Chondroitin sulfate isomers were also analyzed by the chondroitinase method. Chondroitin sulfate-B decreased strikingly compared with chondroitin sulfate-A by the treatment of a rat with betamethasone.

Effect of this steroidal drug on the metabolism of glycosaminoglycans labeled with ³⁵S was investigated. Betamethasone markedly inhibited the synthesis of sulfated glycosaminoglycans and considerably inhibited the degradation of glycosaminoglycans.

スポンジ,³⁾ カラゲニン^{4,5)}などを起炎剤として用い, 実験的増殖性炎症過程における結合組織構成成分の経日的変動を追求した報告があるが, いずれもコラーゲンやムコ多糖が対象となっており, 糖タンパクの変動についてはほとんど調べられていない. 近時コラーゲンの線維形成, 不溶化に際してムコ多糖-タンパク複合体や糖タンパクが関与することを示唆する報告⁶⁻⁸⁾が散見されるが, かかる観点からヘキソサミン含有物質の代謝動態を追求した報告は見出されていない. 一方増殖性炎症組織に対する抗炎症薬の作用については従来から主としてコラーゲン代謝の面から検討されたものが多く, ムコ多糖や糖タンパク代謝についての詳細な研究は少ない.

そこで今回著者らはカラゲニン肉芽形成過程におけるヘキソサミン含有物質の経日的変動を調べるとともにこれらのうちコラーゲン線維形成との関与が示唆されている含硫ムコ多糖に対する抗炎症薬の作用を中心に検討を加え, 二三の知見を得たので報告する.

1) 一部は日本薬学会第 93 年会で発表, 東京, 1973 年 4 月.

2) Location: Kitashinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo.

3) J.F. Woessner, Jr., R. Boucek, *Arch. Biochem. Biophys.*, **93**, 85 (1961).

4) G. Prodi, G. Romeo, *Brit. J. Exptl. Pathol.*, **48**, 40 (1967).

5) M. Fukuhara, *Pathologie Biologie*, **20**, 887 (1972).

6) J.C. Anderson, D.S. Jackson, *Biochem. J.*, **127**, 179 (1972).

7) B.P. Toole, D.A. Lowther, *Arch. Biochem. Biophys.*, **128**, 567 (1968).

8) D.A. Lowther, M. Natarajan, *Biochem. J.*, **127**, 607 (1972).

実験の部

実験動物 体重 120 g 前後の Donryu 雄性ラットを用いた。カラゲニン肉芽の形成は Fukuhara ら⁹⁾の方法に準じておこなった。すなわち、ラット背部皮下に 5 ml の空気を注入し、24 hr 後 2% Seakem 202 carrageenin (Marine Colloid Inc., Springfield, N.J. U.S.A.) 溶液を注射、形成された肉芽ポーチ内に 6 日目から 9 日目まで 4 日間連続して薬物を投与し 10 日目に殺した。6 日目の薬物投与前に殺したものを 6 日対照群、生理食塩水を薬物投与群と同容量投与したものを 10 日対照群として用いた。

投与薬物—ステロイド性抗炎症薬として betamethasone disodium phosphate (Glaxo Lab. Ltd.) を生理食塩水に溶かし、ラット当り 0.1—1.0 mg を与えた。非ステロイド性抗炎症薬として phenylbutazone (藤沢薬工 K.K.) を生理食塩水に 0.5% の割で carboxymethyl cellulose を懸濁したものに加え、十分乳鉢で攪拌した後、ラット当り 9 mg および 18 mg を投与した。また D-penicillamine (Knoll 社) は生理食塩水に溶かし、ラット当り 60 mg を投与した。

ムコ多糖および糖タンパクの分析 カラゲニンを注入して一定期間後に摘出された肉芽組織は滲出液量、湿重量を測定後、生理食塩水、蒸留水で数回洗浄して細切片とし、アセトンおよびメタノール・クロロホルム (1:1) 混液によって脱脂、脱水をおこない。除湿器中で減圧乾燥した。乾燥組織は 100 mg 当り 12 mg の pronase E (科研 KK 製) とともに 0.05M Tris buffer-0.01M $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, pH 7.9 中で 24 hr 消化をおこない、さらに同量の pronase E を加えて計 48 hr 消化させた。反応終了後トリクロ酢酸を加えて 4° で 1 昼夜放置し、12500 rpm で 30 min 遠心し、上清を流水さらに蒸留水に対し 2 日間透析した。透析膜内液は減圧乾固した後、再び 0.04M NaCl に溶解し、1% cetylpyridinium chloride を加え cp-ムコ多糖複合体として沈殿させた。分離された沈殿物は 4M NaCl に溶解し、エタノールを終濃度 75% にし、粗ムコ多糖を得た。また上清は *n*-アミルアルコールで過剰の cetylpyridinium chloride を 4° で抽出除去し、流水、蒸留水に対して 2 日間透析後、膜内液を減圧濃縮して粗糖ペプチド分画を得た。粗ムコ多糖分画はさらに Dowex 1×2 (Cl 型) イオン交換樹脂クロマトグラフィーによって 0.5M NaCl, 3.0M NaCl 両分画に分けた。各分画中のヘキソサミンは Elson-Morgan 変法,¹⁰⁾ ウロン酸は Bitter & Muir の方法,¹¹⁾ シアル酸は Warren の方法¹²⁾ によって測定した。

コンドロイチン硫酸異性体の分別定量 Saito ら¹³⁾ の第 II 法に準じて chondroitinase ABC, chondroitinase AC, chondro-4-sulfatase, chondro-6-sulfatase を組合せてコンドロイチン硫酸異性体の分別定量をおこなった。定量法は Morgan-Elson 変法¹⁴⁾ を利用した。また Saito ら¹³⁾ の第 I 法に準じて肉芽中のコンドロイチン硫酸異性体を chondroitinase ABC, chondroitinase AC で分解後、東洋濾紙 No. 51-A を用いてブタノール：酢酸：1N アンモニア (2:3:1) を展開溶媒として下降法で分解生成物を分離、硝酸銀法により発色同定した。標準コンドロイチン硫酸異性体、酵素類、コンドロイチン硫酸分解生成物 2-acetamido-2-deoxy-3-O-(β -D-glucopyranosyluronic acid)-4-O-sulfo-D-galactose (Δ Di-4S), 2-acetamido-2-deoxy-3-O-(β -D-glucopyranosyluronic acid)-6-O-sulfo-D-galactose (Δ Di-6S), 2-acetamido-2-deoxy-3-O-(β -D-glucopyranosyluronic acid)-D-galactose (Δ Di-OS) はいずれも生化学工業 KK 製の標品を用いた。

電気泳動法 Hata らの方法¹⁵⁾ に準じてセルロースアセテート膜 (separax) を用い、0.1M ピリジン-0.47M ギ酸 (pH 3.0) と 0.1M 酢酸バリウム (pH 8.0) を電解液として二次元電気泳動をおこない構成ムコ多糖を同定した。

³⁵S の取り込み実験 カラゲニン注入後 5 日目のポーチ内に ³⁵S- Na_2SO_4 150 μ Ci を投与し、24 hr 後に殺したものを 6 日対照群、5 日後のものを 10 日対照群とした。Betamethasone disodium phosphate (1 mg/rat) の投与は前述の方法でおこなった。肉芽組織から粗ムコ多糖を定量的に分離後 Dowex 1×2 (Cl 型) イオン交換樹脂クロマトグラフィーによって 3.0M NaCl 分画をとり、透析後減圧乾固し再び一定量の水に溶解してヘキソサミン量を測定するとともに一部は液体シンチレーションカウンター (ALOKA, LSC-502 型) で放射能を測定し、比放射能、全放射能を求めた。

結 果

ヘキソサミン含有物質の経日的変化

Fig. 1 に示されるように全ヘキソサミン量は肉芽形成 4—6 日に高値を示し、一旦減少した後再び増加を示した。ムコ多糖と糖ペプチドに分画後の各ヘキソサミン量の経日的変化は前者が 6 日目に最高となり漸次減少し、

9) M. Fukuhara, S. Tsurufuji, *Biochem. Pharmac.*, **18**, 475 (1969).

10) R. Gatt, E.R. Berman, *Anal. Biochem.*, **15**, 167 (1966).

11) T. Bitter, H.M. Muir, *Anal. Biochem.*, **4**, 330 (1962).

12) L. Warren, *J. Biol. Chem.*, **234**, 1971 (1959).

13) H. Saito, T. Yamagata, S. Suzuki, *J. Biol. Chem.*, **243**, 1536 (1968).

14) J.L. Strominger, J.T. Park, R.E. Thomson, *J. Biol. Chem.*, **234**, 3263 (1959).

15) R. Hata, Y. Nagai, *Anal. Biochem.*, **45**, 462 (1972).

Fig. 1. Changes in Hexosamine-containing Substances During Development of Carrageenin Granuloma

×—×: total hexosamine
 □—□: hexosamine of glycosaminoglycan fraction
 ■—■: uronic acid of glycosaminoglycan fraction
 ○—○: hexosamine of glycoprotein fraction
 ●—●: sialic acid of glycoprotein fraction

10日目以後はば一定値を示すのに対し、後者は6日目が最低値となり、以後増加の傾向を示す。この両者の経日的変化のパターンはムコ多糖分画のウロン酸、糖ペプチド分画のシアル酸についてもヘキソサミンでみられた変動と同様の傾向を示した。

カラゲニン肉芽組織中のムコ多糖の組成

カラゲニン肉芽中のムコ多糖分画にはカラゲニンおよびその分解産物と考えられる物質の混入があり、電気泳動によるクロマトグラムからも移動度の早いアルシアン・ブルー陽性物質として相当量が検出される。しかし、粗ムコ多糖を Dowex 1×2 (Cl 型) カラムに注ぎ、3M NaCl で溶出するとムコ多糖のみが溶出されカラゲニンと分離することができる。4—5M NaCl で溶出するとはじめてカラゲニンが溶出されるが、ヘキソサミン含有物質はきわめてわずかであることを確めた。3M NaCl で溶出された全ムコ多糖の二次元電気泳動のパターンを Fig. 2 に示す。

Fig. 2. Two Dimensional Electrophoresis Patterns of Acidic Glycosaminoglycans Extracted from Carrageenin Granuloma

a) 6 day control b) 10 day control
 electrophoresis system; 0.1M pyridine-0.47M formic acid, pH 3, at 1 mA/cm for 25 min in the first dimension and 0.1M barium acetate, pH 8, at 1 mA/cm for 4.5 hr in the second

TABLE I. The Effect of Anti-inflammatory Drugs on the Pre-formed Carrageenin Granuloma in Rats

Group	Pouch fluid (g)	Pouch wall (wet wt, g)	Glycosaminoglycans ($\times 10^3 \mu\text{g}$)		Glycoproteins ($\times 10^3 \mu\text{g}$)	
			Hexosamine	Uronic acid	Hexosamine	Sialic acid
Exp. I.						
6-day-control (6)	16.6 $\pm$ 4.4	4.3 $\pm$ 0.3	2.40 $\pm$ 0.44	2.69 $\pm$ 0.48	3.19 $\pm$ 0.19	2.71 $\pm$ 0.14
10-day-control (6)	25.2 $\pm$ 6.6	4.9 $\pm$ 0.1	1.55 $\pm$ 0.11	1.77 $\pm$ 0.14	4.48 $\pm$ 0.22	3.46 $\pm$ 0.27
Betamethasone						
0.1 mg/rat (6)	5.1 $\pm$ 1.6	2.8 $\pm$ 0.2	1.05 $\pm$ 0.06 ^{a)}	1.40 $\pm$ 0.06	3.62 $\pm$ 0.18 ^{a)}	2.63 $\pm$ 0.18 ^{a)}
0.5 mg/rat (6)	2.5 $\pm$ 1.6	1.8 $\pm$ 0.2	0.83 $\pm$ 0.07 ^{a)}	1.09 $\pm$ 0.10 ^{b)}	2.13 $\pm$ 0.22 ^{a)}	1.63 $\pm$ 0.14 ^{c)}
Phenylbutazone						
9 mg/rat (5)	16.3 $\pm$ 5.1	4.8 $\pm$ 0.3	1.27 $\pm$ 0.13	1.58 $\pm$ 0.11	4.65 $\pm$ 0.43	3.59 $\pm$ 0.41
18 mg/rat (4)	28.9 $\pm$ 1.5	4.7 $\pm$ 0.2	1.61 $\pm$ 0.29	1.87 $\pm$ 0.31	4.66 $\pm$ 0.44	3.40 $\pm$ 0.35
Exp. II.						
6-day-control (6)	7.05 $\pm$ 1.8	4.5 $\pm$ 0.2	2.13 $\pm$ 0.13	1.99 $\pm$ 0.13	2.93 $\pm$ 0.13	2.59 $\pm$ 0.11
10-day-control (6)	13.1 $\pm$ 3.9	3.7 $\pm$ 0.2	1.59 $\pm$ 0.22	1.42 $\pm$ 0.20	2.91 $\pm$ 0.11	2.38 $\pm$ 0.09
D-penicillamine						
60 mg/rat (7)	8.9 $\pm$ 1.7	4.1 $\pm$ 0.4	2.13 $\pm$ 0.38	2.08 $\pm$ 0.39	2.91 $\pm$ 0.19	2.46 $\pm$ 0.17

All data are shown as means $\pm$ S.E. Figures in parentheses indicate the number of rats. significantly different from 10 day control (a) $p < 0.01$, b) $p < 0.02$, c) $p < 0.001$

これから明らかなように 6 日および 10 日目の肉芽中には共にヒアルロン酸 (HA), コンドロイチン硫酸 A (ChS-A), コンドロイチン硫酸 B (ChS-B), ヘパラン硫酸 (HS) が検出され, コンドロイチン硫酸 C (ChS-C) は全く見出されていない. また二糖マッピング法の結果からも ChS-C に相当する Δ Di-6S は全く検出されず, コンドロイチンポリ硫酸の存在も認められなかった.

カラゲニン肉芽組織中のムコ多糖および糖タンパク含量に及ぼす抗炎症薬の影響

Table I から明らかなように全ムコ多糖量は 6 日対照群に比べ 10 日対照群では減少を示すが, 全糖タンパク量は増加の傾向を示している. すでに形成されている肉芽に対して抗炎症薬を局所に連続投与すると betamethasone ではムコ多糖, 糖ペプチド両画分のヘキソサミンを示標として測定した結果, 両画分共に有意な減少を示し, 且つその減少率は投与量に依存していた. この傾向はムコ多糖分画のウロン酸, 糖ペプチド分画のシアル酸についても同様であった. これに対し phenylbutazone 9 mg 投与群ではムコ多糖量がわずかに減少する傾向を示すが有意差はなく, 18 mg 投与群では全く影響は見られなかった. D-Penicillamine 投与群でも著しい効果は見出されなかった.

また betamethasone 0.5 mg 投与群の単位重量当りのヘキソサミン量を調べたところ湿重量, 乾燥重量共に 10 日対照群に比べムコ多糖でそれぞれ 44%, 30%, 糖タンパクで 28%, 21% といずれも増加を示していた.

カラゲニン肉芽組織中のムコ多糖成分の抗炎症薬による変動

Table II に対照群と betamethasone 投与群について HA と含硫ムコ多糖組織の変化および ^{35}S 標識硫酸化ムコ多糖の代謝動態を示す. この表からも明らかなように HA 分画は 6 日目から 10 日目にかけて約 47% の減少を示すが, 含硫ムコ多糖分画では著しい含量の変化はみられなかった. この時の ChS-A/ChS-B の存在比は 6 日対照群で 11.2, 10 日対照群で 0.90 であり, ChS-B の増加が著しい. 一方 betamethasone 投与によって含硫ムコ多糖分画では 10 日対照群に比べ約 45% の減少を示したが, HA 分画では約 22% の減少に留った. さらに ChS-A/ChS-B 比は 3.49 となり ChS-A に比して ChS-B の減少が極めて著しかった.

5 日目にポーチ内に投与した ^{35}S はすみやかに硫酸化ムコ多糖分画中に取り込まれるが, 6 日から 10 日にかけて全放射能, 比放射能共に急激な減少を示した. しかし, betamethasone を投与すると硫酸化ムコ多糖の減少が抑制され, 特に比放射能においては有意な分解抑制が観察された.

TABLE II. Effect of Betamethasone Disodium Phosphate (1 mg/rat/day) on the Metabolism of Glycosaminoglycans in Carrageenin Granuloma

Group	No. of rats	Glycosaminoglycans ($\times 10^3 \mu\text{g}$ of hexosamine)		Specific activity ($\times 10^3 \text{ cpm}/\mu\text{g}$ hexNH ₂)	Total activity ($\times 10^5 \text{ cpm}$)
		non-sulfated	sulfated		
6 day control	5	0.75 $\pm$ 0.05	0.56 $\pm$ 0.05	6.99 $\pm$ 1.24	3.68 $\pm$ 0.62
10 day control	5	0.40 $\pm$ 0.02 ^{a)}	0.51 $\pm$ 0.07	0.33 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.02
Betamethasone	5	0.31 $\pm$ 0.02 ^{b)}	0.28 $\pm$ 0.01 ^{c)}	1.02 $\pm$ 0.17 ^{d)}	0.29 $\pm$ 0.05

All data are shown as means $\pm$ S.E.

significantly different from 6 day control (a) $p < 0.01$

significantly different from 10 day control (b) $p < 0.05$, (c) $p < 0.02$, (d) $p < 0.01$

考 察

一般に実験的肉芽組織は用いた起炎剤の種類によってその性質も異なっており, ヘキソサミン含有物質, 特にムコ多糖の組成において明らかな差異のあることが報告されている.¹⁶⁾

すでにカラゲニン肉芽組織中のムコ多糖に関して Slack¹⁷⁾ は HA と ChS の存在を明らかにし, Prodi ら⁴⁾ は 4—11 日のムコ多糖の経日的変化を調べ, HA の減少と ChS, HS の増加することを見出ししている. 一方糖タンパクについても Prodi ら⁴⁾ は 7—11 日にかけて cetylpyridinium chloride によって沈殿しない未同定

16) E.V. Chandrasekaran, B.K. Bachhawat, *Biochim. Biophys. Acta*, **177**, 265 (1969).

17) H.G. Slack, *Biochem. J.*, **58**, 125 (1958).

のヘキソサミン含有物質の著しい増量を報告している。また Fishkin ら¹⁸⁾ Bazin ら¹⁹⁾ は Turpentine granuloma 中から可溶性糖タンパクを分離しており、さらに最近 Rajamäki ら²⁰⁾ はスポンジ肉芽中から構造糖タンパク類似の物質の分離、精製を報告している。

今回カラゲニン肉芽組織中のムコ多糖についてヘキソサミンとウロン酸、糖タンパクについてヘキソサミンとシアル酸をそれぞれ示標として経日的変動を調べた著者らの結果では、前者は細胞増殖期から成熟期に入る 6 日目に最大値を示し、以後下降を続け 10 日目頃からほぼ一定値を示すようになる。後者は滲出期が終り増殖期に入る 4 日目から次第に減少して 6 日目に最低値を示し再び成熟期からさらに退縮期に入る 16 日まで増加してゆくことが明らかとなった。4 日目の糖タンパクの増加は形成された肉芽組織の状態から考えて血清由来の糖タンパクの混在が可なり大きいものと思われるが 6 日以後に見られる糖タンパクの増加はカラゲニン肉芽中のコラーゲン量の増加と関連があると考えられる。さらにムコ多糖分画については HA と含硫ムコ多糖に分けて 6 日および 10 日両時点の変動を調べたところ、前者は肉芽の成熟とともに急激に代謝分解されて減少するのに反し、含硫ムコ多糖の減少は少なかった。硫酸化ムコ多糖は電気泳動の結果から両時点共に ChS-A, ChS-B, HS の存在が推定されたが、さらに二糖マッピング法によってコンドロイチン硫酸異性体としては ChS-A, ChS-B のみであり、ChS-C, コンドロイチンポリ硫酸の存在は全く見られなかった。これは再生肝など急激な増殖を示す組織においてコンドロイチンポリ硫酸が最近見出されている事実²¹⁾ と対比して興味深い。さらに Chondroitinase II 法によってコンドロイチン硫酸異性体の消長を調べたところ、肉芽の成熟に伴ない ChS-B の著しい増加が観察された。このような ChS-B の増量は糖タンパクの増大とともにコラーゲンの線維形成との密接な関連をさらに示唆するものと考えられる。

一方抗炎症薬のこれらヘキソサミン含有物質に対する効果については多くの報告^{16,22,23)} がある。著者らは鶴藤²⁴⁾ によって提唱されているカラゲニン肉芽の治療効果判定方法を適用し、生成されたカラゲニン肉芽に 4 日間抗炎症薬を連続投与し、ヘキソサミン含有物質の変化を調べた。その結果 betamethasone は肉芽形成、滲出液共に著しく抑制するとともにムコ多糖、糖タンパクの著しい減少をもたらした。この効果は投与量に依存することが示された。しかし、単位重量当りのヘキソサミン量は、betamethasone 投与群の方が湿重量、乾燥重量共に増加を示していることからヘキソサミン含有物質の減少が他の結合組織成分特にコラーゲンの減少に比べ少ないことを示唆するものである。この betamethasone によるムコ多糖の減少は HA よりも含硫ムコ多糖の方が大きく、中でも ChS-B の減少が ChS-A に比して著しかった。すでに Likar ら²²⁾ は生理量のコルチゾールの投与によって肉芽中の全ムコ多糖の減少、特に HA の減少が著しいことを報告しており、また Chandrasekaran ら¹⁶⁾ によるとコルチゾンはグルコサミン含有ムコ多糖には作用せず、ガラクトサミン含有ムコ多糖の合成、特に ChS-A の合成を阻止するという知見を得ている。これらの結果は著者らのそれと必ずしも一致していないが、これは肉芽の種類や抗炎症薬の種類および投与量、投与時期によるものと考えられる。

これに対し非ステロイド性抗炎症薬 phenylbutazone や抗リウマチ剤として最近使用されている D-penicillamine は対照群と比していずれもこの実験条件下では有意な差は見られなかった。Phenylbutazone に関してはすでに形成されているカラゲニン肉芽に対し退縮効果もコラーゲンの減少も惹起しないという Fukuhara ら⁹⁾ の実験結果と一致する。しかし Müller ら²⁵⁾ は cotton pellet 肉芽に D-penicillamine を与えると肉芽の成長、³⁵S の取り込みを強く抑制すると報告しており、今回の結果とは明らかに相違する。これは Müller らが D-penicillamine を 2000 mg/kg と大量に投与していることに起因するものと思われる。

次に ³⁵S を 5 日目のポーチ内に投与し、含硫ムコ多糖を標識した後これらの代謝動態を調べるとともに効果

18) A.F. Fishkin, G.S. Berrenson, *Arch. Biochem. Biophys.*, **95**, 130 (1961).

19) S. Bazin, A. Delaunay, D. Bouanchaud, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **47**, 1841 (1965).

20) A. Rajamäki, E. Kulonen, *Biochim. Biophys. Acta*, **243**, 398 (1971).

21) 中村充人, 末松俊彦, 小泉岳夫, *生化学*, **45**, 631 (1973).

22) L. Likar, M.M. Mason, H. Rosenkrantz, *Endocrinology*, **72**, 393 (1963).

23) G. Coppi, G. Bonardi, *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 313 (1968).

24) 鶴藤 丞, *日本医師会雑誌*, **68**, 632 (1972).

25) von U. St. Müller, H. Wagner, W. Wirth, G. Junge-Hülsing, W.H. Hauss, *Arzneim-Forsch.*, **21**, 679 (1971).

の著しい betamethasone のムコ多糖に対する作用機序の検討をおこなった。³⁵S 標識ムコ多糖の分解は極めて著しく 6 日目に比べ 10 日目では全放射能は約 1/23 となるが, betamethasone 投与群ではムコ多糖の絶対量で著しい減少を示すにも拘らず比放射能においては 10 日対照群の約 3 倍の高値を与え, 全放射能でも増加の傾向を示した. これは betamethasone による含硫ムコ多糖の著しい減少の機序がムコ多糖の分解亢進によるものではないことを強く示唆するもので betamethasone は逆に分解の抑制をきたすことが明らかとなった. 今回の実験から HA は 6 日から 10 日にかけてすでに分解段階に入っているのに対し, 含硫ムコ多糖は急速な代謝分解を示すにも拘らず絶対量は 6 日目と 10 日目で著しい変化のないことから肉芽組織中の含硫ムコ多糖の急激な代謝回転があると考えられる. したがって betamethasone は強い合成阻止作用によって絶対量の著しい減少をきたすものと考えられ, このことはすでに分解段階にある HA よりも代謝回転の盛んな含硫ムコ多糖特に ChS-B に対し強く作用することからも明らかである. これは肉芽コラーゲンに対する betamethasone の作用と類似した結果であり, 合成阻害のみを示す非コラーゲタンパクに対するそれとは異なっている.²⁶⁾ しかしながら, 含硫ムコ多糖の分解抑制がコラーゲンの分解抑制を介しておこなっているか否かはさらに検討中である.

謝辞 カラゲニン肉芽法について種々御助言を賜った東北大学薬学部 鶴藤教授, カラゲニン, D-penicillamine の提供を受けた大正製薬 KK, betamethasone を恵与されたグラスコ不二薬品研究所に感謝する. なお本研究の一部は昭和 46, 47 年度文部省試験研究費でおこなわれたので深謝する.

26) H. Nakagawa, S. Tsurufuji, *Biochem. Pharmac.*, **21**, 839 (1972).